

\* NOTICES \*

**JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.**

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\*\* shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

---

**CLAIMS**

---

[Claim(s)]

[Claim 1](R) alpha-hydroxybutyric acid with a configuration of a mold, beta-hydroxybutyric acid with a configuration of the (R) mold, succinic acid, and a depressant of acetaldehyde toxicity containing at least one chosen from a group which consists of these salts as an active principle.

[Claim 2](R) alpha-hydroxybutyric acid with a configuration of a mold, beta-hydroxybutyric acid with a configuration of the (R) mold, Prevention or an improving agent of drunken sickness condition containing at least one chosen from succinic acid and a group which consists of these salts as an active principle and which is caused by acetaldehyde produced in blood with drinking.

---

**DETAILED DESCRIPTION**

---

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Industrial Application]alpha-hydroxybutyric acid in which this invention has a configuration of the (R) mold, beta-hydroxybutyric acid with the configuration of the (R) mold, About the depressant of acetaldehyde toxicity containing at least one chosen from succinic acid and the group which consists of these salts as an active principle, It is related with the drugs or functional food which defends a living body from the toxicity which the acetaldehyde produced in blood with alcoholic beverage ingestion in more detail brings about.

[0002]

[Description of the Prior Art]Alcohol, especially ethyl alcohol mainly oxidize with alcoholic dehydrogenase by liver, and are changed into acetaldehyde. The part by the catalase which exists in the ethanol oxidation system (microsomal ethanol oxidizing

system : MEOS) and peroxisome of microsome. . Oxidize to \*\* acetaldehyde. (L.J. Kricka and P.M.S. Cleark, Biochemistry of alcohol and alcoholism, Ellis Horwood Ltd., Chichester, 1979). Acetaldehyde is further changed into acetic acid by aldehyde dehydrogenase. About 75% of the alcohol incorporated into liver will be emitted to the circulatory system as acetic acid. (Lundquist, E. et al., J. Clin. Invest., Vol.41, 955-961, 1962). Generally. The blood alcohol concentration of the healthy people after drinking is 0.01 to 0.1% (Lundquist, E., The metabolism of alcohol, 1-52, Biological basis of alcoholism, Wiley-). interscience, Toronto, 1971. On the other hand, the blood drug concentration of acetaldehyde is about [ of alcohol ] 1/1000.

[0003]Acetaldehyde is an unescapable output on alcohol metabolism.

Although it is thought that acute intoxication when an alcoholic beverage is taken in too much, and the main factor of "drunken sickness" are formed, it is clarified also about the following secondary operations of the acetaldehyde accompanying drinking in recent years. [ what is called ]

[0004](1) Control of the coenzyme A activity in inhibition of oxidative phosphorylation and a brain, and a liver (Beer, C. T. and Quastel, J. H., Can. J. Biochem. Physiol., and Vol.36,531-541, 1958)

(2) The fall of promotion of isolation of a catecholamine, and the cardiac performance accompanying it (McCloy, R. B. et al., Cardiovasc. Res., Vol.8, 216, 1974).

[0005](3) Generation of tetrahydroisoquinoline. This substance is generated when norepinephrine, epinephrine, and acetaldehyde condense, There is an opinion that the main factor of alcohol dependence is formed (Sandler, M. et al., Nature (London), Vol.241, 439-443, 1973).

[0006](4) Generation of tetrahydro beta-carbolines. This substance is formed by condensation of acetaldehyde and indoleamines and it is supposed that it is too participated in alcohol dependence (Rahwan, R. G., Toxicol. Appl. Pharmacol., Vol.34, 3-27-1975).

[0007](5) A heart rate, ventilation, the increase in dead space (Asmussen, E. et al., Acta Pharmacol. Toxicol., Vol.4, 311-320, 1948).

[0008](6) Mutagen nature and clastogenesis (Obe, G. and Ristow, H., Mutation Res., Vol.65, 229-259, 1979).

[0009]therefore -- reducing the inconvenient operation to the above-mentioned living body by acetaldehyde, in order to have a taste for alcohol healthily -- good -- better or it is desirable to prevent a \*\*\*\*\* secondary operation.

[0010]In particular, in Mongoloids including Japanese people, the deficit of aldehyde dehydrogenase (ALDH2) is hereditarily seen by about 50% of people. And compared

with those to whom the acetaldehyde concentration in blood after the alcoholic ingestion in the deficit person of this enzyme is not missing, the remarkable high (about 17 times) thing is pointed out (Harada, S., Lancet, 11, 982, 1981).

[0011] From such a viewpoint, research of many about the substance to which the blood drug concentration of acetaldehyde is reduced is made, Until now L-cysteine, L-2-methyl thiazoline 4-carboxylic acid, Thiamine (Sprince, H. et al., Agents and Actions, Vol.4/2, 125-130, 1974), Sodium bisulfite, D-penicillamine (Nagasawa, H. T., et al., Life Sci., Vol.20, 1187-1194, 1977), Nicotinamide (Eriksson, C. J. P., FEBS Lett., Vol.40, 317, 1974) is reported.

[0012] However, about the validity of the compound which has sulfhydryl groups, such as L-cysteine, thiamine, and D-penicillamine. Since the blood drug concentration of acetaldehyde is not affected at all, negative opinions are also taken out with the administration field in which D-penicillamine is permitted clinically (Jpn. J. Alcohol and Inoue, K. et al.). Drug Dependence, Vol.19 (1), 74-82, 1984. L-cysteine is comparatively toxic and it is hard to call it the toxic fall agent of ideal acetaldehyde from having other thiol compounds and a pharmacological action different from the purpose of this invention.

[0013] It is reported that L-alpha-aminopropionic acid which is one of the amino acid inhibits the acute toxicity of acetaldehyde effectively these days (Fujiwara, N. et al., and Jpn. J. Alcohol and Dependence and Vol.23 (1), 58-69, 1988.

[0014] alpha and beta-hydroxybutyric acid are kinds of a ketone body. Since these substances were found out in urine in diabetes mellitus or a starvation state at the beginning, they were considered to be unnecessary metabolite found out by in the living body by the pathosis. However, it is reported in recent years that the (R) mold of beta-hydroxybutyric acid has a myocardial metabolism protective action (JP,58-201746,A). Furthermore, Priority is given to beta-hydroxybutyric acid over long chain fatty acid or grape sugar in the experiment of invitro. . Being used in an organization is reported. (Forsey, R. G. P. et al., Physiol. Pharmacol. Vol.65, 401-406, 1987; Robinson A. M. and Willamson D. H., Physiol.Rev. Vol.60) . 143-147, 1980. It is thought from such a point that beta-hydroxybutyric acid is the outstanding energy substrate, and it is applied to the infusion solution when supply of grape sugar stops in the living body, such as a serious trauma, a burn, etc., recently using this special feature (JP,2-191212,A).

[0015] On the other hand, although succinic acid exists so much in vegetation, It exists also in the cell of an animal and a microorganism, and it is one of the fermentation products of yeast and bacteria, and is obtained by reduction by the hydrogenation of

fumaric acid and maleic acid, and hydrogen iodide of malic acid, the fermentation of ammonium tartrate or malic acid potassium, etc., and sodium salt is a taste ingredient of shellfish.

It is used for fish sausage, boiled fish paste, etc. as a seasoning.

It is known that will produce by decomposition of the succinyl-CoA produced in the dehydration of 2-oxoglutaric acid, and dehydration will be carried out to fumaric acid by succinic dehydrogenase by the intermediate field of a citric acid cycle.

[0016]However, having the operation to which alpha or beta-hydroxybutyric acid with the configuration of the (R) mold, and succinic acid inhibit the toxicity of acetaldehyde in the living body was not known until now.

[0017]

[Problem to be solved by the invention]The depressant with high safety to the toxicity of the acetaldehyde in blood which generates the purpose of this invention with alcoholic ingestion, It is providing drugs or functional food for the drunken sickness condition caused by acetaldehyde more particularly, acute intoxication, and a secondary operation to prevent or improve.

[0018]

[Means for solving problem]alpha-hydroxybutyric acid which has a configuration of the (R) mold as a result of inquiring wholeheartedly, in order that this invention persons may solve an aforementioned problem, (R) Beta-hydroxybutyric acid and succinic acid with the configuration of a mold, and these salts find out defending a living body from the toxicity of the acetaldehyde in blood very effectively, and came to complete this invention.

[0019]Namely, alpha-hydroxybutyric acid in which this invention has a configuration of the (R) mold, (R) Provide the depressant of acetaldehyde toxicity containing at least one chosen from beta-hydroxybutyric acid and succinic acid with the configuration of a mold, and the group which consists of these salts as an active principle.

[0020]The hydroxybutyric acid used for this invention alpha-hydroxybutyric acid (2-hydroxybutyric acid), It may be any of beta-hydroxybutyric acid (3-hydroxybutyric acid), and this hydroxybutyric acid is an active principle of control of what has a configuration of the (R) mold about the asymmetrical carbon of the 2nd place or the 3rd place of acetaldehyde toxicity. Therefore, in actual use, the hydroxybutyric acid of the (RS) mold can also be used not to mention the (R) mold. This hydroxybutyric acid may be a form of the salt which approves pharmacologically and in which it deals, for example, can mention the salt of basic amino acid, such as L-lysine salt, an L-histidine salt, an L-arginine salt, etc. besides the mineral salt of sodium salt, potassium salt,

ammonium, etc.

[0021]It may be a form of a salt where the succinic acid used for this invention is also permitted pharmacologically, and it deals in it, for example, the mineral salt of sodium salt, potassium salt, calcium salt, etc. can be mentioned.

[0022]The hydroxybutyric acid and succinic acid which are used for said this invention are independent, or can be mixed and used.

[0023]The acetaldehyde toxicity depressant of this invention can defend a living body from the toxicity which the acetaldehyde produced in blood with ingestion of an alcoholic beverage brings about, and he can also be used for it as food and drinks not only as drugs. The secondary operation etc. which are indicated as toxicity which acetaldehyde brings about to the conventional technology of this Description besides the drunken sickness condition by excessive drinking or acute alcoholism can be mentioned. For example, skin suffusion, feeling of heat, palpitation, tachycardia, a headache, nose-heavy, nausea, ozostomia, uraroma, etc. can be mentioned as a drunken sickness condition.

[0024]When using the active principle of this invention for drugs, a dosage form, As long as internal use or parenteral administration is performed with sufficient convenience, it may be a thing of what kind of dosage forms, For example, a parenteral solution, an infusion solution, powder medicine, a granule, a tablet, a capsule, an enteric coated medicine, an ointment, inhalations, troches, etc. can be mentioned, according to condition, it is independent, respectively, or these can be combined and used. It is good for an alcoholic beverage or mineral water also as soluble pharmaceutical preparation which carries out business addition.

[0025]These various pharmaceutical preparation can be pharmaceutical-preparation-ized using the known adjuvant which can carry out normal use to a chief remedy in medicinal pharmaceutical preparation technical fields, such as an excipient, a binding material, disintegrator, lubricant, and corrigent, according to the purpose in accordance with a conventional method.

[0026]When using the active principle of this invention for food and drinks, the form of the above-mentioned pharmaceutical preparation may be sufficient, but the active principle of this invention can be added to a food material, and processing manufacture can be carried out with a general manufacturing method. The kind of foodstuffs and a form in particular are not limited, but For example, solid or liquefied foodstuffs or luxury goods, for example, a bread, noodles, boiled rice, and confectionary (a biscuit, a cake, and a candy.) Agricultural foods, such as chocolate, Japanese sweets, an oleaster, chewing gum, tofu, and its processed goods, Fermented foods, such as Japanese sake

and medicinal drinks, mirin, vinegar, soy sauce, bean paste, a dressing, meat and agricultural food, such as yogurt, a ham, bacon, a sausage, and mayonnaise, and boiled fish paste -- it can lift and can be made the form of drinks, such as marine foods, such as heavens and a light, puffy cake made of ground fish, a fruit-juice drink, a soft drink, a sport drink, an alcoholic beverage, a coffee drink, and a tea drink, etc.

[0027]The ingestion as health food and functional food is used for the prevention improvement and health maintenance to the condition which originates in the acetaldehyde in blood with drinking. It can be made the form of a capsule, a tablet, drinkable preparations, etc. with medicine and the auxiliary ingredients of common use by a food field, for example, milk sugar, sucrose, liquid sugar, honey, magnesium stearate, oxypropylcellulose, various vitamins, citrate, malic acid, perfume, mineral salt, etc. In the case of drinkable preparations, it is also possible by mixing other physiologically active components, a mineral, a vitamin, hormone, nutritional information, a flavor agent, etc. if needed to give fancy drink character.

[0028]In the acute toxicity test for which the active principle of this invention used the mouse, there is no example of death at 11 mmol/kg intraperitoneal injection, and abnormalities are not observed in a general observation of symptoms, weight, etc., but it is checking that it is a very attenuated or harmless substance. In the experiment using the below-mentioned mouse, 5.5 mmol/kg was taken for the active principle of this invention to inhibit the toxicity (lethal dose 11 mmol/kg of acetaldehyde) of acetaldehyde. However, in the case of Homo sapiens, the acetaldehyde concentration in blood at the time of drinking never becomes as high as the lethal dose of a mouse, If it becomes more than about 20micromol/l, supposing it will be known by most persons that an unpleasant drunken sickness condition will appear and the active principle of this invention will rival to an operation of acetaldehyde by the same ratio as the result of a fatal experiment of a mouse, It is surmised that the active principle of this invention is effective in control of drunken sickness condition at 0.06 mg/kg. Therefore, although the dose of the active principle of this invention changes with a route of administration, dosage forms, condition, age, weights, etc., Usually, when it is 5 mg - 1 g and parenteral administration preferably 2.5 mg - 1 g per 1-time administration to an adult in internal use, it is 0.5 to 100 mg preferably 0.25 to 100 mg. When taking in as food and drinks, 5 mg - one g is preferably desirable 2.5 mg - 1 g per time.

[0029]The acetaldehyde toxicity depressant of this invention can be made to contain the publicly known drunken sickness improvement ingredient used from the former unless this effect of the invention is spoiled. As these ingredients, alcoholic absorption inhibitor, such as amino acid, such as for example, persimmon fruit juice, an alanine,

glutamine, and ornithine, and tannin, etc. are mentioned. Even if it takes in the acetaldehyde toxicity depressant of this invention at which [ after / before drinking / or under drinking ] time, effect can be taken, but as for especially a drinking front stirrup, taking in during drinking is desirable.

[0030] Hereafter, although an working example explains this invention, these do not restrict this invention.

[0031]

[Working example]

By the experiment shown in one or less working example, the remarkable lifesaving effect over alpha and the acute fatality of the acetaldehyde of beta-hydroxybutyric acid was checked.

[0032] Test-method (i) laboratory animal: The CDF<sub>1</sub> male mouse (Charles River Japan) was purchased by 7-week old, and was used for the experiment after preliminary breeding for one week. The weight of the used mouse was about 24.5 to 29 g.

[0033] Breeding conditions : A mouse (ii) A 23\*\*1 to 2 \*\* room temperature, 55\*\*5% of humidity, It bred six animals at a time in the rearing room set as 12 to 15 air change rates (all fresh air system)/hour, and the Lighting Sub-Division time (12 hours/(day)) (7:00 a.m. lighting, 7:00 p.m. putting out lights) in the polyisopentene cage (the Charles River Japan make, 235x325x170Hmm). Fixed feed CE-2 (CLEA Japan) and drinking water were made to take in freely.

[0034] (iii) Preparation of a reagent : acetaldehyde was diluted with distilled water, and it was prepared so that a dose might become 11 mmol/kg. (R)-alpha-hydroxybutyric acid (henceforth "alpha-HBA") or (R)-beta-hydroxybutyric acid (henceforth "beta-HBA") dissolved in a physiological saline, and an examination was presented with it so that a dose might become 11 mmol/kg. All the amounts of injection were made into 10 ml/kg.

[0035] (iv) An acute fatal inhibition test of acetaldehyde : a survival rate 2 hours after acetaldehyde administration and of 24 hours after which injected alpha-HBA or beta-HBA intraperitoneally and injected acetaldehyde intraperitoneally 30 minutes afterward was observed.

[0036] (v) A statistical work : chi<sup>2</sup> assay was used as an effect judging standard.

[0037] As shown in Table 1 and drawing 1, 2 hours and 24 hours afterward, a survival rate at the time of injecting acetaldehyde of 11 mmol/kg intraperitoneally in a control group which prescribed a physiological saline for the patient was 25%. On the other hand, when alpha-HBA or beta-HBA of 11 mmol/kg was injected intraperitoneally to acetaldehyde administration 30 quota, a survival rate rose to 83%, respectively.

[0038]

[Table 1]

Table 1 Number of after [ 2 hours ] survival animals of mitigation administration / number of use animals (%) physiological saline of acetaldehyde acute toxicity by alpha-HBA or beta-HBA 3/12 (25.0) alpha-HBA 11 mmol/kg 10/12 \* (83.3) beta-HBA. The number of mmol/kg 10 / after [ 24 hours ] survival animals of 12 \* (83.3) administration / 11 [ number of use animals ] (%) physiological saline 3/12 (25.0) alpha-HBA 11 mmol/kg 10 -- comparing with the control group by /12 \* (83.3) beta-HBA 11 mmol/kg 10 / 12(83.3)\*\*:physiological saline administration -- those with a significant difference ( $p < 0.05$ ).

[0039]As mentioned above, it is suggested from alpha-HBA and beta-HBA having shown the remarkable lifesaving effect to the acute fatality of acetaldehyde that it is a desirable acetaldehyde toxicity depressant. Although it is not yet clear how alpha-HBA and beta-HBA inhibit the toxicity of acetaldehyde, acetaldehyde stimulates the adrenal cortex and the sympathetic nerve, promotes isolation of a catecholamine, and raises a heart rate via the beta-receptor of the heart. If an animal is medicated with acetaldehyde in large quantities, it becomes strong, and this operation causes arrhythmia and is considered to die. Therefore, it is possible to rival an operation of the catecholamine by which isolation is promoted by acetaldehyde as a mechanism of acetaldehyde toxicity control of alpha-HBA and beta-HBA.

[0040]The same examination as the working example 1 was done except replacing the acetaldehyde (dose 11 mmol/kg) of the working-example 2 working example 1 with epinephrine (dose mol/kg of 55micro). A result is shown in Table 2 and drawing 2.

[0041]

[Table 2]

Table 2 Number of after [ 2 hours ] survival animals of mitigation administration / number of use animals of epinephrine acute toxicity by alpha-HBA or beta-HBA (%) epinephrine 55micromol/kg 5/13 (38.4)

Number of 13 \* (100) beta-HBA 11mmol [ alpha-HBA 11 mmol/kg 13/1/kg 12 / after [ 24 hours ] survival animals of 12 \* (100) administration / number of use animals (%) epinephrine 55micromol/kg 1 / 13 (7.6)

Alpha-HBA 11 mmol/kg 6 / 13 \* (46.1) beta-HBA 11 mmol/kg 6/12 (50) \*\*: Compare with the control group by physiological saline administration, and they are those with a significant difference ( $p < 0.05$ ).

[0042]Alpha-HBA and beta-HBA controlled the acute fatality of epinephrine. From this result, it is thought that the acetaldehyde acuteness fatal depressant action of these



ketone bodies is revealed by rivaling the physiological function of the catecholamine emitted superfluously.

[0043]The same examination as the working example 1 was done except replacing alpha-HBA and beta-HBA (dose 11 mmol/kg) of the working-example 3 working example 1 with beta-HBA (dose 5.5 mmol/kg) or succinic acid (dose 5.5 mmol/kg, 2.75 mmol/kg). As a result, as shown in Table 3 and drawing 3, the succinic acid of dose 5.5 mmol/kg inhibited acetaldehyde acute toxicity to the same extent as beta-HBA (dose 5.5 mmol/kg).

[0044]

[Table 3]

Table 3 Beta-HBA, or number of after [ 2 hours ] survival animals of mitigation administration / number of use animals of acetaldehyde acute toxicity by succinic acid (%) physiological saline 2/13 (15.3) beta-HBA 5.5 mmol/kg 7 / 12 \* (58.3) succinic acid 2.75mmol/kg 3/13 (23.0)

The number of mmol/kg 7 / after [ 24 hours ] survival animals of 12 \* (58.3) administration / succinic acid 5.5 [ number of use animals ] (%) physiological saline 2/13 (15.3)

Beta-HBA 5.5 mmol/kg 7 / 12 \* (58.3) succinic acid 2.75 mmol/kg 3/13 (23.0)

Succinic-acid 5.5 mmol/kg 7/12 \*(58.3) \*: Compare with the control group by physiological saline administration, and they are those with a significant difference ( $p < 0.05$ ).

[0045]The example of pharmaceutical preparation

製剤例1 (カプセル剤)

(R) -β-ヒドロキシ酪酸	200mg
乳糖	193mg
ステアリン酸マグネシウム	2mg
	395mg

Milk sugar is mixed with beta-hydroxybutyric acid by making the above into 1 dosage unit, after tableting, it grinds, and magnesium stearate is mixed. The No. 2 capsule was filled up with the mixture, respectively.

[0046]

## 製剤例 2 (粉剤)

(R) - $\alpha$ -ヒドロキシ酪酸	200mg
乳糖	800mg
オキシプロピルセルロース	5mg
	1005mg

adding a small amount of water, after making the above into 1 dosage unit and mixing these -- a kneading machine -- kneading -- the particle size regulation was carried out, it dried, the particle size regulation was carried out again, and it filtered, and packaged separately for every above-mentioned unit.

[0047]example 3 (drinkable preparations) of pharmaceutical preparation

(R) - Beta-hydroxybutyric acid 200gDL-sodium-tartrate 1g succinic acid 0.09g liquid sugar 8-kg citrate 120g vitamin C 100g perfume 150ml potassium chloride 10g magnesium sulfate The ingredient of 5g above was blended and water was added to make 100 l.

---

DESCRIPTION OF DRAWINGS

---

[Brief Description of the Drawings]

[Drawing 1]It is a graph which shows a mitigation operation of the acetaldehyde acute toxicity by alpha-HBA or beta-HBA, and the survival rate 24 hours after acetaldehyde administration is shown.

[Drawing 2]It is a graph which shows a mitigation operation of the epinephrine acute toxicity by alpha-HBA or beta-HBA, and the survival rate of epinephrine administration 2 hours and, and 24 hours after is shown.

[Drawing 3]It is a graph which shows a mitigation operation of the acetaldehyde acute toxicity by beta-HBA or succinic acid, and the survival rate 24 hours after acetaldehyde administration is shown.

(10) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-33653

(43) 公開日 平成7年(1995)2月3日

(51) Int.Cl. <sup>3</sup>	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/19	A A L	9454-4 C		
A 2 3 L 1/29				
2/52				
A 6 1 K 31/19	A D D	9454-4 C		
			A 2 3 L 2/ 00	F
			審査請求 未請求 請求項の数 2	O L (全 7 頁)

(21) 出願番号	特願平5-155463	(71) 出願人	000001904 サントリー株式会社 大阪府大阪市北区堂島浜2丁目1番40号
(22) 出願日	平成5年(1993)6月25日	(72) 発明者	好田 裕史 大阪府三島郡島本町若山台1丁目1番1号 サントリー株式会社基礎研究所内
		(72) 発明者	諏訪 芳秀 大阪府三島郡島本町若山台1丁目1番1号 サントリー株式会社基礎研究所内
		(72) 発明者	天知 輝夫 大阪府三島郡島本町若山台1丁目1番1号 サントリー株式会社基礎研究所内
		(74) 代理人	弁理士 湯浅 義三 (外6名) 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アセトアルデヒド毒性の抑制剤

(57) 【要約】

【目的】 アルコール摂取に伴って生成する血中アセトアルデヒドの毒性に対する安全性の高い抑制剤、より詳しくはアセトアルデヒドによって惹起される悪酔い症状や急性中毒、副次的作用の予防若しくは改善するための薬剤または機能性食品を提供する。

【構成】 (R) 型の立体配置を持つ $\alpha$ -ヒドロキシ酪酸、(R) 型の立体配置を持つ $\beta$ -ヒドロキシ酪酸、コハク酸、及びこれらの場からなる群より選ばれた少なくとも1つを有効成分として含有することを特徴とする、アセトアルデヒド毒性の抑制剤および飲酒に伴い血中に生じるアセトアルデヒドによって惹起される悪酔い症状の予防又は改善剤。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】(R)型の立体配置を持つ $\alpha$ -ヒドロキシ酪酸、(R)型の立体配置を持つ $\beta$ -ヒドロキシ酪酸、コハク酸、及びこれらの塩からなる群より選ばれた少なくとも1つを有効成分として含有することを特徴とするアセトアルデヒド毒性の抑制剤。

【請求項2】(R)型の立体配置を持つ $\alpha$ -ヒドロキシ酪酸、(R)型の立体配置を持つ $\beta$ -ヒドロキシ酪酸、コハク酸、及びこれらの塩からなる群より選ばれた少なくとも1つを有効成分として含有することを特徴とする、飲酒に伴い血中に生じるアセトアルデヒドによって惹起される悪酔い症状の予防又は改善剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、(R)型の立体配置を持つ $\alpha$ -ヒドロキシ酪酸、(R)型の立体配置を持つ $\beta$ -ヒドロキシ酪酸、コハク酸、及びこれらの塩からなる群より選ばれた少なくとも1つを有効成分として含有することを特徴とするアセトアルデヒド毒性の抑制剤に関し、さらに詳しくはアルコール飲料摂取に伴い血中に生じるアセトアルデヒドのもとる毒性から身体を防御する薬剤または機能性食品に関する。

## 【0002】

【従来の技術】アルコール、特にエチルアルコールは主に肝臓でアルコール脱水素酵素によって酸化され、アセトアルデヒドに変換される。また、その一部はミクロソームのエタノール酸化系 (microsomal ethanol oxidizing system: MEOS) やペルオキシソームに存在するカタラーゼによってもアセトアルデヒドへと酸化される (L. J. Kricka and P. M. S. Cleark, Biochemistry of a alcohol and alcoholism, Ellis Horwood Ltd., Chichester, 1979)。アセトアルデヒドは更にアルデヒド脱水素酵素により酢酸に変換される。肝臓に取り込まれたアルコールの約75%は酢酸として循環系に放出されることになる。(Lundquist, E. et al., J. Clin. Invest., Vol. 41, 955-961, 1962)。一般に飲酒後の健康人の血中アルコール濃度は0.01-0.1%である (Lundquist, E., The metabolism of alcohol, 1-52, Biologic basis of alcoholism, Wiley-Interscience, Toronto, 1971)。一方、アセトアルデヒドの血中濃度はアルコールの1/1000程度である。

【0003】アセトアルデヒドは、アルコール代謝上不可避的な生成物であり、アルコール飲料を過度に摂取したときの急性中毒や、いわゆる「悪酔い」の主因を形成すると考えられているが、近年、飲酒に伴うアセトアルデヒドの下記のような劇的な作用についても明らかにされてつづつある。

【0004】(1) 酸化的リン酸化の阻害、及び脳、肝におけるコエンザイムA活性の抑制 (Reer, C. T. and Quastel, J. H., Can. J. Biochem. Physiol., Vol. 36,

531-541, 1958)

(2) カテコールアミンの遊離の促進、及びそれに伴う心機能の低下 (McCloy, R. B. et al., Cardiovasc. Res., Vol. 8, 216, 1974)。

【0005】(3) テトラヒドロソキノリン類の生成。本物質は、ノルエピネフリンやエピネフリンとアセトアルデヒドが縮合することにより生成され、アルコール依存症の主因を形成するとの説がある (Sandier, M. et al., Nature (London), Vol. 241, 439-443, 1973)。

【0006】(4) テトラヒドロ $\beta$ -カルボリン類の生成。本物質は、アセトアルデヒドとインドールアミン類の縮合により形成され、やはりアルコール依存症に関与するとされている (Rahwan, R. G., Toxicol. Appl. Pharmacol., Vol. 34, 3-27, 1975)。

【0007】(5) 心拍数、換気、死腔の増加 (Assmus, E. et al., Acta Pharmacol. Toxicol., Vol. 4, 31-320, 1948)。

【0008】(6) 突然変異原性及び染色体異常誘発 (Ohe, G. and Ristow, H., Mutation Res., Vol. 65, 229-259, 1979)。

【0009】従って、アルコールを健康的に嗜むためには、アセトアルデヒドによる上記生体への不都合な作用を低下させ、好ましくない劇次的作用を防止することが望ましい。

【0010】特に、日本人を始めとするモンゴロイドでは、遺伝的にアルデヒド脱水素酵素 (ALDH2) の欠損が約50%の人々に見られる。そして、この酵素の欠損者におけるアルコール摂取後の血中アセトアルデヒド濃度は欠損していない人と比べ、著しく高い(約17倍)ことが指摘されている (Harada, S., Lancet, 11, 982, 1981)。

【0011】このような観点から、アセトアルデヒドの血中濃度を低下させる物質についての多くの研究がなされており、これまでに レンステイン、L-2-メチルチアゾリン-4-カルボン酸、チアミン塩酸 (Sprinc, H. et al., Agents and Actions, Vol. 4/2, 125-130, 1974)、重亜硫酸ナトリウム、D-ペニシラミン (Nagasawa, H. T. et al., Life Sci., Vol. 20, 1187-1194, 1977)、ニコチンアミド (Eriksson, C. J. P., FEBS Lett., Vol. 40, 317, 1974) が報告されている。

【0012】しかしながら、レンステイン、チアミン塩酸、D-ペニシラミンなどのSH基を有する化合物の有効性については、D-ペニシラミンが臨床的に許容される投与領域ではアセトアルデヒドの血中濃度になんら影響を及ぼさないことから否定的見解も出されている (Imoue, K. et al., Jpn. J. Alcohol and Drug Dependence, Vol. 19(1), 74-82, 1984)。また、レンステインは比較的毒性があり、他のチオール化合物も本発明の目的とは別の薬理作用も併せ持つことから、理想的なアセトアルデヒドの毒性低下剤とは言い難い。

【0013】最近、アミノ酸の1つであるL- $\alpha$ -アラニンがアセトアルデヒドの急性毒性を有効に抑制することが報告されている (Fujitawa, N. et al., Jpn. J. Alcohol and Dependence, Vol. 23(1), 58-69, 1988)。

【0014】 $\alpha$ 及び $\beta$ -ヒドロキシ酪酸は、ケトン体の一種である。これらの物質は、当初、糖尿病や肌臓状態の時に原中に見いだされるために、病的状態で生体内に見いだされる無用の代謝産物と考えられていた。しかし、近年、 $\beta$ -ヒドロキシ酪酸の(R)型に心筋代謝保護作用があることが報告されている (特開昭58-201746)。さらに、 $\beta$ -ヒドロキシ酪酸は、*in vitro*の実験で長鎖脂肪酸やブドウ糖に優先して組織で利用されることが報告されている (Forsey, R. G. P. et al., Physiol. Pharmacol. Vol. 65, 401-406, 1987; Robinson A. M. and Williamson D. W., Physiol. Rev. Vol. 60, 143-147, 1980)。このような点から $\beta$ -ヒドロキシ酪酸は優れたエネルギー源であると考えられ、この特質を利用して最近では重度の外傷や熱傷など生体内でブドウ糖の補給が途絶えた場合の輸液に応用されている (特開平2-91212)。

【0015】一方コハク酸は、植物中に多量に存在するが、動物、微生物の細胞中にも存在しており、酵母、細菌の発酵生産物の一つで、フマル酸、マレイン酸の水素添加、リンゴ酸のヨウ化水素による還元や、酒石酸アンモニウムあるいはリンゴ酸カリウムの発酵等によって得られ、ナトリウム塩は貝類のうまみ成分であり、調味料として魚肉ソーセージ、カマボコなどに用いられている。またクエン酸回路の中間体で、2-オキソグルタル酸の脱水素で生じたスクシニルCoAの分解により生じ、コハク酸でヒドロゲナーゼによりフマル酸に脱水素されることが知られている。

【0016】しかしながら、(R)型の立体配置を持つ $\alpha$ または $\beta$ -ヒドロキシ酪酸や、コハク酸が、生体内でアセトアルデヒドの毒性を抑制する作用を有することは今まで知られていなかった。

【0017】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、アルコール摂取に伴って生成する血中アセトアルデヒドの毒性に対する安全性の高い抑制剤、さらに詳細にはアセトアルデヒドによって惹起される悪酔い症状や急性中酔、副次的作用の予防若しくは改善するための薬剤または機能性食品を提供することである。

【0018】

【課題を解決するための手段】本発明者らは上記課題を解決するため、鋭意研究を行った結果、(R)型の立体配置を持つ $\alpha$ -ヒドロキシ酪酸、(R)型の立体配置を持つ $\beta$ -ヒドロキシ酪酸、コハク酸、及びこれらの塩が、血中アセトアルデヒドの毒性から生体を極めて有効に防御することを見だし、本発明を完成するに至った。

【0019】すなわち本発明は、(R)型の立体配置を持つ $\alpha$ -ヒドロキシ酪酸、(R)型の立体配置を持つ $\beta$ -ヒドロキシ酪酸、コハク酸、及びこれらの塩からなる群より選ばれた少なくとも1つを有効成分として含有することを特徴とするアセトアルデヒド毒性の抑制剤を提供するものである。

【0020】本発明に用いられるヒドロキシ酪酸は、 $\alpha$ -ヒドロキシ酪酸(2-ヒドロキシ酪酸)、 $\beta$ -ヒドロキシ酪酸(3-ヒドロキシ酪酸)のいずれであってもよく、該ヒドロキシ酪酸は2位又は3位の不斉炭素について(R)型の立体配置を持つものがアセトアルデヒド毒性の抑制の有効成分である。従って、実際の使用において(R)型はもちろんのこと、(RS)型のヒドロキシ酪酸も使用することができる。また該ヒドロキシ酪酸は薬学的に許容される塩の形でなくてもよく、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、アンモニウム等の無機塩の他、L-リジン塩、L-ヒスチジン塩、L-アルギニン塩などの塩基性アミノ酸の塩を挙げることができる。

【0021】本発明に用いられるコハク酸も、薬学的に許容される塩の形でなくてもよく、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩等の無機塩を挙げることができる。

【0022】前記本発明に用いられるヒドロキシ酪酸及びコハク酸は、単独で又は混合して使用することができる。

【0023】本発明のアセトアルデヒド毒性抑制剤は、アルコール飲料の摂取に伴って血中に生じるアセトアルデヒドのもたらす毒性から生体を防御するものであり、医薬品としてのみならず、飲食品として使用することもできる。アセトアルデヒドのもたらす毒性としては、過飲による悪酔い症状や急性アルコール中毒の他、本明細書の従来技術に記載されている副次的作用を挙げることができる。また悪酔い症状として例えば、皮膚紅潮、熱感、動悸、頻脈、頭痛、頭重、悪心、吐き気、口臭、尿臭などを挙げることができる。

【0024】本発明の有効成分を医薬品に用いる場合、投与形態は、経口投与または非経口投与が都合よく行われるのであればどのような剤形のものであってもよく、例えば注射液、糖液、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、脂剤、軟膏剤、吸入剤、トローチ等を挙げることができ、これらを症状に応じてそれぞれ単独で、または組み合わせで使用することができる。更にアルコール飲料やミネラルウォーターに用事添加する易溶性製剤としてもよい。

【0025】これらの各種製剤は、常法に従って目的に応じて主薬に賦形剤、結合剤、崩壊剤、消泡剤、増味剤などの医薬の製剤技術分野において通常使用しうる既知の補助剤を用いて製剤化することができる。

【0026】本発明の有効成分を飲食品に用いる場合には、上記製剤の形態でもよいが、本発明の有効成分を食

品原料に加えて、一般の製造法により加工製造することができる。食品の種類、形態は特に限定されず、例えば固形、あるいは袋状の食品ないしは嗜好品、例えばパン、めん類、ごはん、菓子類（ビスケット、ケーキ、キャンデー、チョコレート、和菓子、グミ、チューインガム）、豆腐およびその加工品などの農産食品、清酒、薬用酒などの発酵食品、みりん、食酢、醤油、味噌、ドレッシング、ヨーグルト、ハム、ベーコン、ソーセージ、マヨネーズなどの畜産食品、かまぼこ、揚げ天、はんぺんなどの水産食品、果汁飲料、清涼飲料、スポーツ飲料、アルコール飲料、コーヒー飲料、茶飲料などの飲料等の形態にすることができる。

【0027】また健康食品、機能性食品としての摂取は、飲酒に伴い血中のアセトアルデヒドに起因する症状に対する予防改善や健康維持に用いられ、薬品および食品分野で慣用の補助成分、例えば乳糖、ショ糖、液糖、ステアリン酸マグネシウム、オキシプロピルセルロース、各種ビタミン類、クエン酸、リンゴ酸、香料、無機塩などとともに、カプセル剤、錠剤、ドリンク剤等の形態にすることができる。ドリンク剤の場合、必要に応じ、他の生理活性成分、ミネラル、ビタミン、ホルモン、栄養成分、香味剤等を混合することにより、嗜好飲料的性格を持たせることも可能である。

【0028】本発明の有効成分は、マウスを用いた急性毒性試験において、 $11\text{mmol}/\text{kg}$  腹腔内投与で死亡例はなく、一般症状及び体重等に異常は認められず、非常に弱毒または無害の物質であることを確認している。後述のマウスを用いた実験において、本発明の有効成分はアセトアルデヒドの毒性（アセトアルデヒドの致死量  $11\text{mmol}/\text{kg}$ ）を抑制するのにより、 $5.5\text{mmol}/\text{kg}$  を要した。しかし、口投の場合、飲酒時の血中アセトアルデヒド濃度は決してマウスの致死量ほど高くなることはなく、およそ  $20\mu\text{mol}/\text{l}$  以上になると大部分の人に不快な悪酔い症状が出現することが知られており、マウスの致死実験の結果と同じ比率で本発明の有効成分がアセトアルデヒドの作用に対して拮抗するとすれば、本発明の有効成分は、 $0.06\text{mg}/\text{kg}$  で悪酔い症状の抑制に有効であると推測される。従って本発明の有効成分の投与量は投与経路、剤形、症状、年齢、体重などによって異なるが、通常は成人に対し、経口投与の場合、1回服用当たり  $2.5\text{mg}-1\text{g}$ 、好ましくは  $5\text{mg}-1\text{g}$ 、非経口投与の場合、 $0.25-100\text{mg}$ 、好ましくは  $0.5-100\text{mg}$  である。また飲食品として摂取する場合は1回あたり  $2.5\text{mg}-1\text{g}$ 、好ましくは  $5\text{mg}-1\text{g}$  が望ましい。

【0029】また本発明のアセトアルデヒド毒性抑制剤には、この発明の効果を損なわない限りにおいて、従来から用いられている知知の悪酔い改善成分を含有せしめることができる。これらの成分としては例えば、柿果

汁、アラニン、グルタミン、オルニチンなどのアミノ酸類、タンニンなどのアルコール吸収阻害物質などが挙げられる。本発明のアセトアルデヒド毒性抑制剤は、飲酒の前、後あるいは飲酒中のいずれの時点で摂取しても効果を奏することができるが、特に飲酒前又は飲酒中に摂取するのが望ましい。

【0030】以下、実施例により本発明を説明するが、これらは本発明を制限するものではない。

【0031】

【実施例1】

以下に示す実験によって、 $\alpha$  および  $\beta$ -ヒドロキシ酪酸のアセトアルデヒドの急性致死に対する著しい救命効果が確認された。

【0032】試験方法

(i) 実験動物：CDF<sub>1</sub> 雄性マウス（日本チャールズリバー）を7週齢で雌雄、1週間の予備飼育の後実験に用いた。使用したマウスの体重は、約  $24.5-29\text{g}$  であった。

【0033】(ii) 飼育条件：マウスは室温  $23 \pm 1^{\circ}\text{C}$ 、湿度  $55 \pm 5\%$ 、換気回数  $12-15$  回/時間（オールフレッシュエアー方式）、照明時間（12時間/日）（午前7時点灯、午後7時消灯）に設定された飼育室でポリソルベンテンケージ（日本チャールズリバー製、 $235 \times 325 \times 170\text{Hmm}$ ）に6匹ずつ飼育した。固定飼料 CE-2（日本クレア）及び飲料水は自由に摂取させた。

【0034】(iii) 試験の調製：アセトアルデヒドは蒸留水にて希釈し、投与量が  $11\text{mmol}/\text{kg}$  になる様に調製した。また、(R)- $\alpha$ -ヒドロキシ酪酸（以下「 $\alpha$ -HBA」という）若しくは (R)- $\beta$ -ヒドロキシ酪酸（以下「 $\beta$ -HBA」という）は、投与量が  $11\text{mmol}/\text{kg}$  になるように生理食塩水に溶解して試験に供した。すべての注射量は  $10\text{ml}/\text{kg}$  とした。

【0035】(iv) アセトアルデヒドの急性致死抑制試験： $\alpha$ -HBA又は $\beta$ -HBAを腹腔内投与し、30分後にアセトアルデヒドを腹腔内投与した、アセトアルデヒド投与2時間後及び24時間後の生存率を観察した。

【0036】(v) 統計処理：効果判定基準としては  $\chi^2$  検定を用いた。

【0037】表1及び図1に示すように、生理食塩水を投与した対照群において  $11\text{mmol}/\text{kg}$  のアセトアルデヒドを腹腔内投与した場合の生存率は、2時間後及び24時間後において25%であった。一方、 $11\text{mmol}/\text{kg}$  の $\alpha$ -HBA又は $\beta$ -HBAをアセトアルデヒド投与30分前に腹腔内投与すると、生存率がそれぞれ83%に上昇した。

【0038】

【表1】

表1  $\alpha$ -HBA又は $\beta$ -HBAによるアセトアルデヒド急性毒性の軽減

投与2時間後		
生存匹数/使用匹数 (%)		
生理食塩水	3/12	(25.0)
$\alpha$ -HBA 11mmol/kg	10/12	(83.3)*
$\beta$ -HBA 11mmol/kg	10/12	(83.3)*
投与24時間後		
生存匹数/使用匹数 (%)		
生理食塩水	3/12	(25.0)
$\alpha$ -HBA 11mmol/kg	10/12	(83.3)*
$\beta$ -HBA 11mmol/kg	10/12	(83.3)*

\*: 生理食塩水投与による対照群に比べて有意差あり ( $p < 0.05$ )。

【0039】以上のように、 $\alpha$ -HBA及び $\beta$ -HBAはアセトアルデヒドの急性致死に対して著しい救命効果を示したことから、望ましいアセトアルデヒド毒性抑制剤であることが示唆される。 $\alpha$ -HBAや $\beta$ -HBAがどのようにしてアセトアルデヒドの毒性を抑制するのかは未だ明らかではないが、アセトアルデヒドは副腎皮質や交感神経を刺激し、カテコールアミンの遊離を促進し、心臓の $\beta$ -受容体を介して心拍数を上昇させる。動物にアセトアルデヒドを大量に投与するとこの作用が強くなり、不整脈を引き起こし、死に至ると考えられている。よって、 $\alpha$ -HBA及び $\beta$ -HBAのアセトアルデ

ヒド毒性抑制の機序として、アセトアルデヒドにより遊離が促進されるカテコールアミンの作用に拮抗することが考えられる。

#### 【0040】実施例2

実施例1のアセトアルデヒド(投与量11mmol/kg)を、エビネフリン(投与量55 $\mu$ mol/kg)に代える以外は、実施例1と同様の試験を行った。結果を表2及び図2に示す。

#### 【0041】

【表2】

表2  $\alpha$ -HBA又は $\beta$ -HBAによるエビネフリン急性毒性の軽減

投与2時間後		
生存匹数/使用匹数 (%)		
エビネフリン 55 $\mu$ mol/kg	5/13	(38.4)
$\alpha$ -HBA 11mmol/kg	13/13	(100)*
$\beta$ -HBA 11mmol/kg	12/12	(100)*
投与24時間後		
生存匹数/使用匹数 (%)		
エビネフリン 55 $\mu$ mol/kg	1/13	(7.6)
$\alpha$ -HBA 11mmol/kg	6/13	(46.1)*
$\beta$ -HBA 11mmol/kg	6/12	(50)*

\*: 生理食塩水投与による対照群に比べて有意差あり ( $p < 0.05$ )。

【0042】 $\alpha$ -HBA及び $\beta$ -HBAは、エビネフリンの急性致死を抑制した。この結果より、これらのケトン体のアセトアルデヒド急性致死抑制作用は、過剰に放出されたカテコールアミンの生理作用と拮抗することに

より発現するものと考えられる。

【0043】実施例3

実施例1の $\alpha$ -HBA及び $\beta$ -HBA(投与量11mmol/kg)を、 $\beta$ -HBA(投与量5.5mmol/kg)

kg)又はコハク酸(投与量5.5mmol/kg、2.75mmol/kg)に代える以外は、実施例1と同様の試験を行った。その結果、表3及び図3に示すように、投与量5.5mmol/kgのコハク酸は、 $\beta$ -HBA(投与量5.5mmol/kg)と同程度にアセトアルデヒド急性毒性を抑制した。

#### 【0044】

【表3】

表3  $\beta$ -HBA又はコハク酸によるアセトアルデヒド急性毒性の軽減

投与2時間後		
生存匹数/使用匹数 (%)		
生理食塩水	2/13	(15.3)
$\beta$ -HBA 5.5mmol/kg	7/12	(58.3)*

コハク酸	2.75mmol/kg	3/13 (23.0)
コハク酸	5.5 mmol/kg	7/12 (58.3)*
投与24時間後		
生存匹数/使用匹数 (%)		
生理食塩水		2/13 (15.3)
$\beta$ -HBA	5.5 mmol/kg	7/12 (58.3)*
コハク酸	2.75mmol/kg	3/13 (23.0)
コハク酸	5.5 mmol/kg	7/12 (58.3)*

\*: 生理食塩水投与による対照群に比べて有意差あり ( $p < 0.05$ )。

## 【0045】製剤例

## 製剤例1 (カプセル剤)

(R)- $\beta$ -ヒドロキシ酪酸	200mg
乳糖	193mg
ステアリン酸マグネシウム	2mg
	395mg

以上を1用量単位として $\beta$ -ヒドロキシ酪酸と乳糖を混合し、打錠した後粉碎し、ステアリン酸マグネシウムを混ぜる。混合物をそれぞれ2号カプセルに充填した。

## 【0046】

## 製剤例2 (粉剤)

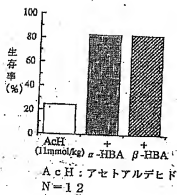
(R)- $\alpha$ -ヒドロキシ酪酸	200mg
乳糖	800mg
オキシプロピルセルロース	5mg
	1005mg

以上を1用量単位とし、これらを混合したのち、少量の水を加えて練合機で練合、整粒し、乾燥して再び整粒し、篩過し、上記の単位毎に分包した。

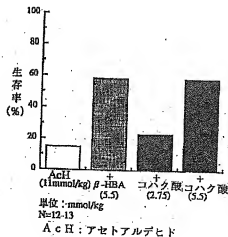
## 【0047】製剤例3 (ドリンク剤)

(R)- $\beta$ -ヒドロキシ酪酸	200g
D-L-酒石酸ナトリウム	1g

【図1】

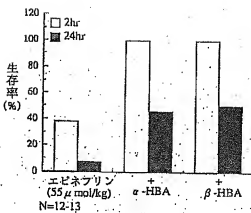


【図3】





【図 2】



フロントページの続き

(72)発明者 和田 博

大阪府三島郡島本町若山台1丁目1番1号

サントリー株式会社基礎研究所内